

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Tibsovo 250 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 250 mg af ivosidenibi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur laktósa einhýdrat sem jafngildir 9,5 mg af laktósa (sjá kafla 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Bláar, sporöskjulaga, filmuhúðaðar töflur, u.þ.b. 18 mm að lengd, með ígreypu „IVO“ á annarri hlið og „250“ á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Tibsovo ásamt azacitidíni er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með nýgreint brátt kyrningahvítblæði (acute myeloid leukaemia, AML) með R132-stökkbreytingu í ísósítrat dehýdrógenasa-1 (IDH1), sem eru ekki gjaldgengir fyrir hefðbundna innleiðslumeðferð með krabbameinslyfjum (sjá kafla 5.1).

Einlyfjameðferð með Tibsovo er ætluð handa fullorðnum sjúklingum með gallgangakrabbamein með R132-stökkbreytingu í IDH1, sem er langt gengið og staðbundið, eða með meinvörpum, sem áður hafa fengið a.m.k. eina altæka meðferð (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Hefja á meðferðina undir umsjón læknis með reynslu af notkun krabbameinslyfja.

Áður en sjúklingur tekur Tibsovo þarf að vera búð að staðfesta að hann sé með R132-stökkbreytingu í IDH1, með viðeigandi greiningarprófi.

Skammtar

Brátt kyrningahvítblæði

Ráðlagður skammtur er 500 mg af ivosidenibi (2 x 250 mg töflur) til inntöku einu sinni á dag á dögum 1-28 í hverri meðferðarlotu.

Hefja á töku ivosidenibs á degi 1 í meðferðarlotu 1, ásamt azacitidíni í skömmtum sem nema 75 mg/m² líkamsyfirborðs, í bláæð eða undir húð, einu sinni á dag á dögum 1-7 í hverri 28 daga

meðferðarlotu. Gefa á 100% skammt í fyrstu meðferðarlotu af azacitidíni. Ráðlagt er að veita meðferð í að lágmarki 6 meðferðarlotur.

Upplýsingar um skömmtun og lyfjagjöf azacitidíns eru í Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir azacitidín.

Halda á meðferð áfram þar til sjúkdómurinn versnar eða sjúklingurinn þolir meðferðina ekki lengur.

Gallgangakrabbamein

Ráðlagður skammtur er 500 mg af ivosidenibi (2 x 250 mg töflur) til inntöku einu sinni á dag.

Halda á meðferð áfram þar til sjúkdómurinn versnar eða sjúklingurinn þolir meðferðina ekki lengur.

Skammtar sem gleymast eða frestast

Ef gleymist að taka skammt eða ef skammtur er ekki tekinn á venjulegum tíma dags á að taka töflurnar eins fljótt og kostur er, innan við 12 klukkustundum eftir að taka átti skammtinn. Ekki á að taka tvo skammta innan 12 klukkustunda. Taka á töflurnar eins og venjulega næsta dag.

Ef skammti er kastað upp á ekki að taka aðrar töflur í stað hans. Taka á töflurnar eins og venjulega næsta dag.

Varúðarráðstafanir sem gera þarf áður en lyfið er gefið og eftirlit

Taka á hjartalínurit áður en meðferð er hafin. Leiðrétt QT-bil hjartsláttar (QTc) á að vera minna en 450 msek áður en meðferð er hafin og ef QT-bil er óeðlilegt eiga lækna að endurmeta vandlega ávinning og áhættu við að hefja gjöf ivosidenibs. Ef lenging QTc-bils er á bilinu 480 til 500 msek á einungis að hefja meðferð með ivosidenibi í undantekningartilvikum og fylgjast vandlega með sjúklingum.

Taka á hjartalínurit áður en meðferð er hafin, a.m.k. vikulega á fyrstu 3 vikum meðferðarinnar og síðan mánaðarlega ef QTc-bil helst ≤ 480 msek. Bregðast á tafarlaust við óeðlilegu QTc-bili (sjá töflu 1 og kafla 4.4). Ef einkenni sem benda til slíks ástands koma fram á að taka hjartalínurit eftir því sem klínískt tilefni er til.

Samhliðagjöf lyfja sem vitað er að lengja QTc-bil eða miðlungi öflugra eða öflugra CYP3A4-hemla getur aukið hættu á lengingu QTc-bils og á að forðast hana ef kostur er, meðan á meðferð með Tibsovo stendur. Ef annað hentugt meðferðarúrræði er ekki tiltækt á að gæta varúðar við meðferð sjúklinga og fylgjast vandlega með þeim með tilliti til lengingar QTc-bils. Taka á hjartalínurit áður en samhliðalyfjagjöf er hafin, með vikulegu eftirliti í a.m.k. 3 vikur og síðan eftir því sem klínískt tilefni er til (sjá hér fyrir neðan og kafla 4.4, 4.5 og 4.8).

Gera á heildartalningu blóðfrumna og mæla efni í blóðsýnum áður en meðferð með Tibsovo er hafin, a.m.k. einu sinni í viku fyrsta mánuð meðferðarinnar, aðra hverja viku annan mánuð meðferðarinnar og við hverja komu til læknisins meðan á meðferðinni stendur, eftir því sem klínískt tilefni er til.

Skammtabreytingar vegna samhliðagjafar miðlungi öflugra eða öflugra CYP3A4-hemla

Ef ekki er hægt að forðast notkun miðlungi öflugra eða öflugra CYP3A4-hemla á að minnka ráðlagða skammta af ivosidenibi í 250 mg (1 x 250 mg tafla) einu sinni á dag. Ef notkun miðlungi öflugra eða öflugra CYP3A4-hemla er hætt á að auka skammtinn af ivosidenibi í 500 mg eftir a.m.k. 5 helmingunartíma CYP3A4-hemilsins (sjá hér fyrir ofan og kafla 4.4 og 4.5).

Tafla 1 – Ráðlagðar skammtabreytingar vegna aukaverkana

Aukaverkun	Ráðlögð viðbrögð
Aðgreiningarheilkenni (differentiation syndrome) (sjá kafla 4.4 og 4.8)	- Ef grunur er um aðgreiningarheilkenni á að gefa altæka barkstera í að lágmarki 3 daga og ekki minnka skammta smám saman fyrr en einkenni hafa gengið til baka. Einkenni geta komið fram á ný ef lyfjagjöfinni er hætt of snemma. - Hafa á eftirlit með blóðflæði þar til einkenni hafa gengið til baka og að lágmarki í 3 daga. - Gera á hlé á gjöf Tibsovo ef alvarleg teikn/einkenni eru viðvarandi lengur en í 48 klukkustundir eftir að gjöf altækra barkstera er hafin. - Halda á meðferð áfram með 500 mg af ivosidenibi einu sinni á dag þegar teikn/einkenni hafa minnkað þannig að þau eru miðlungi alvarleg eða vægari og klínískt ástand hefur batnað.
Hvítfrumnafjöld (fjöldi hvítra blóðfrumna $>25 \times 10^9/l$ eða aukning á heildarfjölda hvítra blóðfrumna um $>15 \times 10^9/l$ frá upphafsgildi, sjá kafla 4.4 og 4.8)	- Hefja á meðferð með hýdroxýkarbamíði samkvæmt gildandi meðferðarleiðbeiningum og hvítfrumusöfnun (leukapheresis) eftir því sem klínískt tilefni er til. - Ekki á að minnka skammta af hýdroxýkarbamíði smám saman fyrr en hvítfrumnafjöld batnar eða gengur alveg til baka. Einkenni geta komið fram á ný ef lyfjagjöfinni er hætt of snemma. - Gera á hlé á gjöf Tibsovo ef hvítfrumnafjöld batnar ekki eftir að gjöf hýdroxýkarbamíðs er hafin. - Halda á meðferð áfram með 500 mg af ivosidenibi einu sinni á dag þegar hvítfrumnafjöld hefur gengið til baka.
Lenging QTc-bils í >480 til 500 msek (2. stigs, sjá kafla 4.4, 4.5 og 4.8)	- Fylgjast á með blóðsöltum og veita uppbótarmeðferð ef klínískt tilefni er til. - Fara á yfir og aðlaga lyf sem gefin eru samhliða og þekkt er að hafa áhrif til lengingar QTc-bils (sjá kafla 4.5). - Gera á hlé á gjöf Tibsovo þar til QTc-bil er aftur orðið ≤ 480 msek. - Halda á meðferð áfram með 500 mg af ivosidenibi einu sinni á dag þegar QTc-bil er aftur orðið ≤ 480 msek. - Fylgjast á með hjartalínuriti a.m.k. vikulega í 3 vikur og eftir því sem klínískt tilefni er til eftir að QTc-bil er aftur orðið ≤ 480 msek.

Lenging QTc-bils í > 500 msek (3. stigs, sjá kafla 4.4, 4.5 og 4.8)	- Fylgjast á með blóðsöltum og veita uppbótarmeðferð ef klínískt tilefni er til. - Fara á yfir og aðlaga lyf sem gefin eru samhliða og þekkt er að hafa áhrif til lengingar QTc-bils (sjá kafla 4.5). - Gera á hlé á gjöf Tibsovo og fylgjast með hjartalínuriti á 24 klukkustunda fresti þar til QTc-bil er aftur orðið innan 30 msek frá upphafsgildi eða ≤ 480 msek. - Ef QTc-bil lengist í >550 msek á að íhuga að hafa sjúklinginn undir samfelldu eftirliti með hjartalínuriti þar til QTc-bil verður aftur <500 msek, auk þegar ákveðinnar breytingar um að gera hlé á gjöf ivosidenibs. - Halda á meðferð áfram með 250 mg af ivosidenibi einu sinni á dag þegar QTc-bil er aftur orðið innan 30 msek frá upphafsgildi eða ≤ 480 msek. - Fylgjast á með hjartalínuriti a.m.k. vikulega í 3 vikur og eftir því sem klínískt tilefni er til eftir að QTc-bil er aftur orðið innan 30 msek frá upphafsgildi eða ≤ 480 msek. - Ef önnur ástæða lengingar QTc-bils greinist má auka skammta í 500 mg af ivosidenibi einu sinni á dag.
Lenging QTc-bils með teiknum/einkennum lífshættulegrar slegsláttartruflunar (4. stigs, sjá kafla 4.4, 4.5 og 4.8)	Hætta á meðferðinni fyrir fullt og allt.
Aðrar aukaverkanir 3. stigs eða alvarlegri	- Gera á hlé á gjöf Tibsovo þar til eituráhrif batna þannig að þau verði 1. stigs eða vægari eða nái upphafsgildi, síðan á að halda meðferð áfram með 500 mg á dag (3. stigs eituráhrif) eða 250 mg á dag (4. stigs eituráhrif). - Ef 3. stigs eituráhrif koma fram á ný (í annað sinn), á að minnka skammta af Tibsovo í 250 mg á dag þar til eituráhrif batna og síðan halda meðferð áfram með 500 mg á dag. - Ef 3. stigs eituráhrif koma fram á ný (í þriðja sinn) eða ef 4. stigs eituráhrif koma fram á ný á að hætta notkun Tibsovo.

1. stigs eru vægar, 2. stigs eru miðlungi alvarlegar, 3. stigs eru alvarlegar, 4. stigs eru lífshættulegar.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum fyrir aldraða sjúklinga (≥ 65 ára, sjá kafla 4.8 og 5.2). Engin gögn liggja fyrir um sjúklinga 85 ára og eldri.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum fyrir sjúklinga með vægt (eGFR ≥ 60 til <90 ml/mín/1,73 m²) eða miðlungi alvarlega (eGFR ≥ 30 til <60 ml/mín/1,73 m²) skerta nýrnastarfsemi. Engin tiltekin skammtastærð hefur verið ráðlögð handa sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR <30 ml/mín/1,73 m²). Gæta skal varúðar við notkun Tibsovo handa

sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi og fylgjast vandlega með slíkum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum fyrir sjúklinga með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A). Engin tiltekin skammtastærð hefur verið ráðlögð handa sjúklingum með miðlungi alvarlega eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkar B og C). Gæta skal varúðar við notkun Tibsovo handa sjúklingum með miðlungi alvarlega eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi og fylgjast vandlega með slíkum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Tibsovo hjá börnum og unglingum <18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Tibsovo er til inntöku.

Töflurnar eru teknar einu sinni á dag, á u.þ.b. sama tíma dags hverju sinni. Sjúklingar eiga ekki að borða neitt í 2 klukkustundir fyrir eða 1 klukkustund eftir að töflurnar eru teknar (sjá kafla 5.2). Gleypa á töflurnar heilar með vatni.

Ráðleggja á sjúklingum að forðast greipaldin og greipaldinsafa meðan á meðferðinni stendur (sjá kafla 4.5). Einnig á að gefa sjúklingum fyrirmæli um að gleypa ekki kísilþurrkefnið sem er í töfluglasinu (sjá kafla 6.5).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efnum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliðagjöf öflugra CYP3A4 örva eða dabigatrans (sjá kafla 4.5).

Meðfætt heilkenni langs QT-bils.

Fjölskyldusaga um skyndidauða eða fjölbreytt sleglasláttarglöp (polymorphic ventricular arrhythmia).

QT/QTc-bil >500 msek, óháð leiðréttingaraðferð (sjá kafla 4.2 og 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Aðgreiningarheilkenni (differentiation syndrome) hjá sjúklingum með brátt kyrningahvítblæði

Tilkynnt hefur verið um aðgreiningarheilkenni eftir meðferð með ivosidenibi (sjá kafla 4.8). Aðgreiningarheilkenni getur verið lífshættulegt eða banvænt ef það er ekki meðhöndlað (sjá hér fyrir neðan og kafla 4.2). Aðgreiningarheilkenni tengist hraðri fjölgun og þroskun mergfrumna. Meðal einkenna eru: hvítfrumnafjöld án sýkingar, útlímabjúgur, hiti, mæði, fleiðruútflæði, lágþrýstingur, súrefnisskortur, lungnabjúgur, lungnabólga, vökvi í gollurshúsi, útbrot, ofvökvun, æxlislýsuheilkenni og hækkað gildi kreatíníns.

Upplýsa verður sjúklinga um teikn og einkenni aðgreiningarheilkennis og gefa þeim fyrirmæli um að hafa tafarlaust samband við lækinn ef þau koma fram og bera sjúklingakortið ávallt á sér.

Ef grunur er um aðgreiningarheilkenni á að gefa altæka barkstera og hafa eftirlit með blóðflæði þar til einkenni hafa gengið til baka og að lágmarki í 3 daga.

Ef hvítfrumnafjöld kemur fram á að hefja meðferð með hýdroxýkarbamíði samkvæmt gildandi meðferðarleiðbeiningum og hvítfrumusöfnun (leukapheresis) eftir því sem klínískt tilefni er til (sjá kafla 4.2).

Ekki á að minnka skammta af barksterum og hýdroxýkarbamíði smám saman fyrr en eftir að einkenni hafa gengið til baka. Einkenni aðgreiningarheilkennis geta komið fram á ný ef meðferð með barksterum og/eða hýdroxýkarbamíði er hætt of snemma. Gera á hlé á meðferð með Tibsovo ef alvarleg teikn/einkenni eru viðvarandi lengur en í 48 klukkustundir eftir að gjöf altækra barkstera er hafin og halda meðferðinni áfram með 500 mg af ivosideníbi einu sinni á dag þegar teikn/einkenni eru orðin miðlungi alvarleg eða vægari og klínískt ástand sjúklingsins hefur batnað.

Lenging QTc-bils

Tilkynnt hefur verið um lengingu QTc-bils eftir meðferð með ivosideníbi (sjá kafla 4.8).

Taka á hjartalínurit áður en meðferð er hafin, a.m.k. vikulega á fyrstu 3 vikum meðferðarinnar og síðan mánaðarlega ef QTc-bil helst ≤ 480 msek (sjá kafla 4.2). Bregðast á tafarlaust við öllum frávikum (sjá kafla 4.2). Ef einkenni sem benda til slíks ástands koma fram á að taka hjartalínurit eftir því sem klínískt tilefni er til. Ef um er að ræða svæsin uppköst og/eða niðurgang á að meta raskanir á blóðsöltum, einkum blóðkalíumlækkun og magnesíum.

Upplýsa á sjúklinga um hættu á lengingu QT-bils, teikn þess og einkenni (hjartsláttarónot, sundl, yfirlið og jafnvel hjartastopp) og gefa þeim fyrirmæli um að hafa samband við lækinn tafarlaust ef þau koma fram.

Samhliðagjöf lyfja sem vitað er að lengja QTc-bil eða miðlungi öflugra eða öflugra CYP3A4-hemla getur aukið hættu á lengingu QTc-bils og á að forðast hana ef kostur er meðan á meðferð með Tibsovo stendur. Gæta skal varúðar við meðferð sjúklunga og fylgjast vandlega með þeim með tilliti til lengingar QTc-bils ef önnur hentug meðferðarúrræði eru ekki tiltæk. Taka á hjartalínurit áður en samhliðalyfjagjöf hefst, vikulega í a.m.k. 3 vikur og síðan eftir því sem klínískt tilefni er til. Minnka á ráðlagða skammta af ivosideníbi í 250 mg einu sinni á dag ef ekki er hægt að forðast notkun miðlungi öflugra eða öflugra CYP3A4-hemla (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Ef klínískt tilefni er til að gefa fúrósemíð (hvarfefni fyrir OAT3) til að bregðast við teiknum/einkennum aðgreiningarheilkennis, á að fylgjast vandlega með sjúklingum með tilliti til raskana á blóðsöltum og lengingar QTc-bils.

Fylgjast á vandlega með sjúklingum með blóðríkishjartabilun eða raskanir á blóðsöltum, með reglulegum hjartalínuritum og eftirliti með blóðsöltum, meðan á meðferð með ivosideníbi stendur.

Hætta á meðferð með Tibsovo fyrir fullt og allt ef lenging QTc-bils kemur fram hjá sjúklingum með teiknum eða einkennum lífshættulegra hjartsláttartruflana (sjá kafla 4.2).

Gæta skal varúðar við notkun ivosideníbs handa sjúklingum sem eru annað hvort með albúmingildi undir eðlilegum mörkum eða í undirþyngd.

Alvarlega skert nýrnastarfsemi

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun við notkun ivosideníbs handa sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 30 ml/mín/1,73 m²). Gæta skal varúðar við notkun Tibsovo handa sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi og fylgjast vandlega með slíkum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun við notkun ivosideníbs handa sjúklingum með miðlungi alvarlega eða alvarlega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkar B og C). Gæta skal varúðar við

notkun Tibsovo handa sjúklingum með miðlungi alvarlega eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi og fylgjast vandlega með slíkum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2).
Gæta skal varúðar við notkun Tibsovo handa sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A) (sjá kafla 4.8).

Hvarfefni fyrir CYP3A4

Ivosidenib örvar virkni CYP3A4 og getur því dregið úr altækri útsetningu fyrir hvarfefnum fyrir CYP3A4.

Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til minnkaðrar virkni gegn sveppum ef ekki er hægt að forðast notkun itrakónazóls eða ketókónazóls (sjá kafla 4.5).

Konur sem geta orðið þungaðar / getnaðarvarnir

Konur sem geta orðið þungaðar þurfa að gangast undir þungunarpróf áður en meðferð með Tibsovo er hafin og eiga að forðast þungun meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.6).

Konur sem geta orðið þungaðar og karlar sem eiga kvenkyns maka sem getur orðið þungaður verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Tibsovo stendur og í a.m.k. einn mánuð eftir að síðasti skammtur af lyfinu er tekinn.

Ivosidenib getur dregið úr altækri þéttni hormónagetnaðarvarnalyfja og því er ráðlagt að nota sæðishindrandi getnaðarvörn samhliða (sjá kafla 4.5 og 4.6).

Laktósaóþol

Tibsovo inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á ivosidenib

Öflugir CYP3A4-örvar

Ivosidenib er hvarfefni fyrir CYP3A4. Búast má við að samhliðagið öflugra CYP3A4-örva (t.d. karbamazepín, fenóbarbital, fenýtóín, rifampicín, jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)) minnki plasmabéttni ivosidenibs og má ekki nota slík lyf meðan á meðferð með Tibsovo stendur (sjá kafla 4.3). Ekki hafa verið gerðar klínískar rannsóknir til að leggja mat á lyfjahvörf ivosidenibs í návist CYP3A4-örva.

Miðlungi öflugir eða öflugir CYP3A4-hemlar

Gjöf staks 250 mg skammts af ivosidenibi og 200 mg af itrakónazóli einu sinni á dag í 18 daga hjá heilbrigðum einstaklingum jók AUC fyrir ivosidenib um 169% (90% öryggismörk: 145, 195) án breytinga á C_{max} . Samhliðagið miðlungi öflugra eða öflugra CYP3A4-hemla eykur plasmabéttni ivosidenibs. Þetta getur aukið hættu á lengingu QTc-bils og á að íhuga að nota önnur hentug meðferðarúrræði sem ekki eru miðlungi öflugir eða öflugir CYP3A4-hemlar hvenær sem þess er kostur meðan á meðferð með Tibsovo stendur. Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga og fylgjast vandlega með þeim með tilliti til lengingar QTc-bils ef ekki er unnt að nota önnur hentug meðferðarúrræði. Ef ekki er hægt að komast hjá notkun miðlungi öflugra eða öflugra CYP3A4-hemla á að minnka ráðlagðan skammt af ivosidenibi í 250 mg einu sinni á dag (sjá kafla 4.2 og 4.4).

- Meðal miðlungi öflugra CYP3A4-hemla eru: aprepitant, cíklósporín, diltíazem, erytrómýcín, flúkónazól, greipaldín og greipaldínsafi, isavukónazól, verapamíl, atazanavír.
- Meðal öflugra CYP3A4-hemla eru: klaritrómýcín, itrakónazól, ketókónazól, posakónazól, rítonavír og vorikónazól.

Lyf sem vitað er að lengja QTc-bil

Samhliðagjöf lyfja sem vitað er að lengja QTc-bil (t.d. lyf við hjartsláttartruflunum, flúorókinólónlyf, 5-HT₃ viðtakahemlar, tríazól sveppalyf) getur aukið hættu á lengingu QTc-bils og á að forðast slíkt hvenær sem þess er kostur meðan á meðferð með Tibsovo stendur. Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga og fylgjast vandlega með þeim með tilliti til lengingar QTc-bils ef ekki er unnt að nota önnur hentug meðferðarúrræði (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Áhrif ivosidenibs á önnur lyf

Milliverkanir við flutningsprótein

Ivosidenib hamlar virkni P-gp en hefur getu til að örva virkni P-gp. Þess vegna getur það breytt altækri útsetningu fyrir virkum efnum sem eru einkum flutt af P-gp (t.d. dabigatran). Ekki má nota dabigatran samhliða ivosidenibi (sjá kafla 4.3).

Ivosidenib hamlar virkni OAT3, OATP1B1 (organic anion-transporting polypeptide 1B1) og OATP1B3 (organic anion-transporting polypeptide 1B3). Þess vegna getur það aukið altæka útsetningu fyrir hvarfefnum OAT3 eða OATP1B1/1B3. Forðast á samhliðagjöf lyfja sem eru hvarfefni OAT3 (t.d. benzýlpenicillín, furósemíð) eða næm hvarfefni OATP1B1/1B3 (t.d. atorvastatín, pravastatín, rosuvastatín) hvenær sem þess er kostur meðan á meðferð með Tibsovo stendur (sjá kafla 5.2). Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga ef ekki er unnt að nota önnur hentug meðferðarúrræði. Ef klínískt tilefni er til að nota furósemíð til að bregðast við teiknum/einkennum aðgreiningarheilkennis á að fylgjast vandlega með sjúklingum með tilliti til raskana á blóðsöltum og lengingar QTc-bils.

Ensímörvun

Cýtókróm P450 (CYP) ensím

Ivosidenib örvar CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 og CYP2C9 og getur örvað CYP2C19. Það getur því minnkað altæka útsetningu fyrir hvarfefnum þessara ensíma. Íhuga á að nota önnur hentug meðferðarúrræði sem ekki eru hvarfefni CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 eða CYP2C9 með þröngt lækningalegt hlutfall (narrow therapeutic index) eða hvarfefni CYP2C19, meðan á meðferð með Tibsovo stendur. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til minnkandi áhrifa af hvarfefnum þessara ensíma ef ekki er hægt að komast hjá notkun slíkra lyfja (sjá kafla 5.2).

- meðal hvarfefna CYP3A4 með þröngt lækningalegt hlutfall eru: alfentaníl, cíklósporín, everolimus, fentanýl, pimozíð, kínidín, sirolimus, tacrolimus, atazanavír.
- meðal hvarfefna CYP2B6 með þröngt lækningalegt hlutfall eru: cýklófosfamíð, ifosfamíð, metadón.
- meðal hvarfefna CYP2C8 með þröngt lækningalegt hlutfall eru: paclitaxel, píóglítazón, repagliníð.
- meðal hvarfefna CYP2C9 með þröngt lækningalegt hlutfall eru: fenýtóín, warfarín.
- meðal hvarfefna CYP2C19 er: ómeprazól.

Ekki á að nota itrakónazól eða ketókónazól samhliða Tibsovo þar sem búast má við minnkaðri virkni gegn sveppum.

Ivosidenib getur minnkað altæka þéttni hormónagetnaðarvarnalyfja og því er ráðlagt að nota sæðishindrandi getnaðarvörn samhliða í a.m.k. 1 mánuð eftir að síðasti skammtur af lyfinu er tekinn (sjá kafla 4.4 og 4.6).

Úridín dífosfat glúkúrónósýltransferasir (UGT)

Ivosidenib hefur getu til að örva virkni UGT-ensíma og getur þess vegna minnkað altæka útsetningu fyrir hvarfefnum þessara ensíma (t.d. lamotrigín, raltegravír). Íhuga á önnur hentug meðferðarúrræði sem eru ekki hvarfefni UGT meðan á meðferð með Tibsovo stendur. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til minnkandi áhrifa af hvarfefnum UGT ef ekki er hægt að komast hjá notkun slíkra lyfja (sjá kafla 5.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar/Getnaðarvarnir

Konur sem geta orðið þungaðar þurfa að gangast undir þungunarpróf áður en meðferð með Tibsovo er hafin og eiga að forðast þungun meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Konur sem geta orðið þungaðar og karlar sem eiga kvenkyns maka sem getur orðið þungaður verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Tibsovo stendur og í a.m.k. einn mánuð eftir að síðasti skammtur af lyfinu er tekinn.

Ivosidenib getur dregið úr altækri þéttni hormónagetnaðarvarnalyfja og því er ráðlagt að nota aðra getnaðarvörn svo sem sæðishindrandi getnaðarvörn samhliða (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Meðganga

Engin fullnægjandi gögn liggja fyrir um notkun ivosidenibs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eitúráhrif á æxlun (sjá kafla 5.3).

Notkun Tibsovo er ekki ráðlögð á meðgöngu eða hjá konum sem geta orðið þungaðar en nota ekki öruggar getnaðarvarnir. Upplýsa á sjúklinga um hugsanlega hættu fyrir fóstrið ef lyfið er notað á meðgöngu eða ef sjúklingur (eða kvenkyns maki karlkyns sjúklings sem fær meðferð) verður þungaður meðan á meðferð stendur eða innan eins mánaðar eftir að síðasti skammtur af lyfinu er tekinn.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort ivosidenib eða umbrotsefni þess eru skilin út í brjóstamjólk. Engar dýrarannsóknir hafa verið gerðar til að meta útskilnað ivosidenibs og umbrotsefna þess í mjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn.

Hætta á brjóstagjöf meðan á meðferð með Tibsovo stendur og í a.m.k. einn mánuð eftir að síðasti skammtur af lyfinu er tekinn.

Frjósemi

Engin gögn liggja fyrir um áhrif ivosidenibs á frjósemi hjá mönnum. Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta áhrif ivosidenibs á frjósemi hjá dýrum. Aukaverkanir á æxlunarfæri sáust í 28 daga rannsókn á eitúráhrifum endurtekinna skammta (sjá kafla 5.3). Klínísk þýðing þessara áhrifa er ekki þekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ivosidenib hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Tilkynnt hefur verið um þreytu og sundl hjá sumum sjúklingum sem taka ivosidenib (sjá kafla 4.8) og á að hafa það í huga þegar mat er lagt á hæfni sjúklings til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Meðferð við nýgreindu bráðu kyrningahvítblæði ásamt azacitidíni

Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanir voru uppköst (40%), daufkýrningafæð (31%), blóðflagnafæð (28%), lengt QT-bil á hjartalínuriti (21%) og svefnleysi (19%).

Algengustu alvarlegu aukaverkanir voru aðgreiningarheilkenni (differentiation syndrome) (8%) og blóðflagnafæð (3%).

Af sjúklingum sem fengu ivosidenib ásamt azacitidíni hættu 6% notkun ivosidenibs vegna aukaverkana. Aukaverkanir sem leiddu til þess að notkun var hætt voru lengt QT-bil á hjartalínuriti (1%), svefnleysi (1%), daufkýrningafæð (1%) og blóðflagnafæð (1%).

Hlé var gert á skömmtun ivosidenibs vegna aukaverkana hjá 35% sjúklinga. Algengustu aukaverkanir sem leiddu til þess að hlé var gert á skömmtun voru daufkýrningafæð (24%), lengt QT-bil á hjartalínuriti (7%), blóðflagnafæð (7%), hvítfrumnafæð (4%) og aðgreiningarheilkenni (3%).

Skammtar af ivosidenibi voru minnkaðir vegna aukaverkana hjá 19% sjúklinga. Aukaverkanir sem leiddu til þess að skammtar voru minnkaðir voru lengt QT-bil á hjartalínuriti (10%), daufkýrningafæð (8%) og blóðflagnafæð (1%).

Tafla yfir aukaverkanir

Tíðni aukaverkana byggist á AG120-C-009 rannsókninni, þar sem 72 sjúklingum með nýgreint brátt kýrningahvítblæði var slembiraðað og fengu meðferð með ivosidenibi (500 mg á dag) ásamt azacitidíni. Miðgildi lengdar meðferðar með Tibsovo var 8 mánuðir (á bilinu 0,1 til 40,0 mánuðir). Uppgefin tíðni aukaverkana er tíðni aukaverkana af öllum orsökum, þar sem hluti tilvika hverrar aukaverkunar gæti stafað af öðru en notkun ivosidenibs, svo sem sjúkdómnum, öðrum lyfjum eða ótengdum orsökum.

Tíðni er skilgreind sem: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2 – Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum með nýgreint brátt kýrningahvítblæði sem fengu meðferð með ivosidenibi ásamt azacitidíni í klínísku rannsókninni AG120-C-009 (N=72)

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkanir
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Aðgreiningarheilkenni (differentiation syndrome), hvítfrumnafjöld, blóðflagnafæð, daufkýrningafæð
	Algengar	Hvítfrumnafæð
Geðræn vandamál	Mjög algengar	Svefnleysi
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur, sundl
	Algengar	Útlægur taugakvilli
Meltingarfæri	Mjög algengar	Uppköst ¹
	Algengar	Verkur í munni og koki
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Verkur í útlimum, liðverkur, bakverkur
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar	Lengt QT-bil á hjartalínuriti

¹ Sameinað hugtak sem tekur bæði til þess að kasta upp og kúgast.

Meðferð við gallgangakrabbameini sem er langt gengið og staðbundið, eða með meinvörpum, og hefur áður verið meðhöndlað

Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanir voru þreyta (43%), ógleði (42%), kviðverkur (35%), niðurgangur (35%), minnkuð matarlyst (24%), vökvasöfnun í kviðarholi (ascites) (23%), uppköst (23%), blóðleysi (19%) og útbrot (15%).

Algengustu alvarlegu aukaverkanir voru vökvasöfnun í kviðarholi (2%), blóðgallrauðahækkun (2%) og gallteppugula (2%).

Af sjúklingum sem fengu ivosidenib hættu 2% notkun þess vegna aukaverkana. Aukaverkanir sem leiddu til þess að notkun var hætt voru vökvasöfnun í kviðarholi (1%) og blóðgallrauðahækkun (1%).

Hlé var gert á skömmtun ivosidenibs vegna aukaverkana hjá 16% sjúklinga. Algengustu aukaverkanir sem leiddu til þess að hlé var gert á skömmtun voru blóðgallrauðahækkun (3%), hækkað gildi alanín amínótransferasa (3%), hækkað gildi aspartat amínótransferasa (3%), vökvasöfnun í kviðarholi (2%) og þreyta (2%).

Skammtar af ivosidenibi voru minnkaðir vegna aukaverkana hjá 4% sjúklinga. Aukaverkanir sem leiddu til þess að skammtar voru minnkaðir voru lengt QT-bil á hjartalínuriti (3%) og útlægur taugakvilli (1%).

Tafla yfir aukaverkanir

Tíðni aukaverkana byggist á AG120-C-005 rannsókninni, þar sem 123 sjúklingum með áður meðhöndlað gallgangakrabbamein sem var langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum var slembiraðað og fengu meðferð með 500 mg af ivosidenibi á dag. Miðgildi lengdar meðferðar með Tibsovo var 2,8 mánuðir (á bilinu 0,1 til 45,1 mánuðir; meðaltal (staðalfrávik [SD]) 6,7 (8,2) mánuðir).

Uppgefin tíðni aukaverkana er tíðni aukaverkana af öllum orsökum, þar sem hluti tilvika hverrar aukaverkunar gæti stafað af öðru en notkun ivosidenibs, svo sem sjúkdómnum, öðrum lyfjum eða ótengdum orsökum.

Tíðni er skilgreind sem: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3 – Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum með gallgangakrabbamein sem var langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum sem fengu meðferð með ivosidenibi í klínísku rannsókninni AG120-C-005 (N=123)

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkanir
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Blóðleysi
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Minnkuð matarlyst
Taugakerfi	Mjög algengar	Útlægur taugakvilli, höfuðverkur
Meltingarfæri	Mjög algengar	Vökvasöfnun í kviðarholi (ascites), niðurgangur, uppköst, ógleði, kviðverkur
Lifur og gall	Algengar	Gallteppugula, blóðgallrauðahækkun
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Útbrot ¹
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta
	Algengar	Byltur
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar	Hækkað gildi aspartat amínótransferasa, hækkað gildi gallrauða í blóði
	Algengar	Lengt QT-bil á hjartalínuriti, hækkað gildi alanín amínótransferasa,

		minnkaður fjöldi hvítra blóðfrumna, minnkaður fjöldi blóðflagna
--	--	--

¹ Sameinað hugtak sem tekur til útbrot, dröfnu-örðuútbrot, hörundsroða, dröfnuútbrot, útbreiddrar flögnunarhúðbólgu (dermatitis exfoliative generalized), lyfjaútbrot og lyfjaofnæmis.

Lýsing valinna aukaverkana

Aðgreiningarheilkenni (differentiation syndrome) hjá sjúklingum með brátt kyrningahvítblæði (sjá kafla 4.2 og 4.4)

Af þeim 72 sjúklingum með nýgreint brátt kyrningahvítblæði sem fengu meðferð með Tibsovo ásamt azacitidíni í AG120-C-009 rannsókninni fengu 14% aðgreiningarheilkenni. Enginn sjúklingur hætti meðferð með ivosideníbi vegna aðgreiningarheilkennis og einungis þurfti að gera hlé á skömmun til að bregðast við teiknum/einkennum hjá litlum hluta sjúklinga (3%). Öllum þeim 10 sjúklingum sem fengu aðgreiningarheilkenni batnaði eftir meðhöndlun eða hlé á skömmun Tibsovo. Miðgildi tíma þar til aðgreiningarheilkenni kom fram var 20 dagar. Aðgreiningarheilkenni kom fram allt frá 3 dögum og allt að 46 dögum eftir að meðferð var hafin hjá sjúklingum sem fengu samsetta meðferð.

Lenging QTc-bils (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.5)

Af þeim 72 sjúklingum með nýgreint brátt kyrningahvítblæði sem fengu meðferð með ivosideníbi ásamt azacitidíni í AG120-C-009 rannsókninni var tilkynnt um lengt QT-bil á hjartalínuriti hjá 21%; hjá 11% var tilvikið 3. stigs eða alvarlegra. Samkvæmt greiningu á hjartalínuritum reyndust 15% þeirra sjúklinga sem fengu ivosideníbi ásamt azacitidíni og þar sem fyrir lá mat á a.m.k. einu hjartalínuriti sem tekið var eftir upphaf rannsóknarinnar vera með QTc-bil >500 msek, 24% voru með lengingu frá upphafsgildi QTc um >60 msek. 1% sjúklinga hætti meðferð með ivosideníbi vegna lengingar QT-bils á hjartalínuriti, nauðsynlegt var að gera hlé á skömmun hjá 7% sjúklinga og skammtar voru minnkaðir hjá 10% sjúklinga. Miðgildi tíma þar til lenging QT-bils kom fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ivosideníbi var 29 dagar. Lenging QT-bils á hjartalínuriti kom fram allt frá 1 degi og allt að 18 mánuðum eftir að meðferð var hafin.

Af þeim 123 sjúklingum með gallgangakrabbamein sem var langt gengið og staðbundið, eða með meinvörpum sem fengu einlyfjameðferð með ivosideníbi í AG120-C-005 rannsókninni var tilkynnt um lengt QT-bil á hjartalínuriti hjá 10%; hjá 2% var tilvikið 3. stigs eða alvarlegra. Samkvæmt greiningu á hjartalínuritum reyndust 2% sjúklinga vera með QTc-bil >500 msek og 5% voru með lengingu frá upphafsgildi QTc um >60 msek. Nauðsynlegt var að minnka skammta til að bregðast við teiknum/einkennum hjá 3% sjúklinga. Miðgildi tíma þar til lenging QT-bils kom fram hjá sjúklingum sem fengu einlyfjameðferð með ivosideníbi var 28 dagar. Lenging QT-bils á hjartalínuriti kom fram allt frá 1 degi og allt að 23 mánuðum eftir að meðferð var hafin.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun við notkun ivosideníbs handa sjúklingum með miðlungi alvarlega eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkar B og C). Tilhneiging til aukinnar tíðni aukaverkana sást hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A) (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Við ofskömmun er líklegt að eituráhrif birtist sem versnun aukaverkana sem tengjast ivosidenibi (sjá kafla 4.8). Fylgjast á vandlega með sjúklingum og veita viðeigandi stuðningsmeðferð (sjá kafla 4.2 og 4.4). Ekkert sértækt móteitur er þekkt við ofskömmun ivosidenibs.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf; ísósítratdehýdrógenasa (IDH)-hemlar
ATC-flokkur: L01XM02

Verkunarháttur

Ivosidenib hindrar virkni stökkbreytt IDH1-ensíms. Stökkbreytt IDH1-ensím breytir alfa-ketóglútarati (α -KG) í 2-hýdroxýglútarat (2-HG), sem hindrar frumusérhæfingu og örvar æxlismyndun í illkynja sjúkdómum bæði í blóði og öðrum vefjum. Verkunarháttur ivosidenib við öllum ábendingum er ekki þekktur til fulls, umfram getu þess til að draga úr þéttni 2-HG og endurheimta frumusérhæfingu.

Lyfhrif

Endurteknir daglegir 500 mg skammtar af ivosidenibi minnkuðu þéttni 2-HG í plasma hjá sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma og gallgangakrabbamein, þar sem IDH1 var stökkbreytt, niður í svipaða þéttni og sést hjá heilbrigðum einstaklingum. Meðaltal (% frávíksstuðull [%CV]) minnkunar á þéttni 2-HG var 93,1% (11,1%) í beinmerg sjúklinga með illkynja blóðsjúkdóma og 82,2% (32,4%) í vefjasýnum úr æxlum hjá sjúklingum með gallgangakrabbamein.

Með líkani fyrir þéttni ivosidenibs og lengd QTc-bils var spáð fyrir um þéttiháða lengingu QTc-bils sem nam u.þ.b. 17,2 msek (90% öryggismörk: 14,7; 19,7) þegar C_{max} hafði náð jafnvægi, byggt á greiningu gagna frá 173 sjúklingum með brátt kyrningahvítblæði sem fengu 500 mg af ivosidenibi einu sinni á dag. Þéttiháð lenging QTc-bils sem nam u.þ.b. 17,2 msek (90% öryggismörk: 14,3; 20,2) sást þegar C_{max} hafði náð jafnvægi eftir töku 500 mg skammts einu sinni á dag, byggt á greiningu gagna frá 101 sjúklingi með gallgangakrabbamein sem fengu 500 mg af ivosidenibi einu sinni á dag (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Verkun og öryggi

Meðferð við nýgreindu bráðu kyrningahvítblæði ásamt azacitidíni

Lagt var mat á verkun og öryggi við notkun Tibsovo í slembiráðaðri, fjölsetra, tvíblindri, klínískri rannsókn með samanburði við lyfleysu (AG120-C-009) sem gerð var hjá 146 fullorðnum sjúklingum með áður ómeðhöndlað brátt kyrningahvítblæði með stökkbreytingu í IDH1, sem ekki voru gjaldgengir fyrir öfluga innleiðslumeðferð með krabbameinslyfjum, samkvæmt a.m.k. einu eftirtalinna viðmiða: 75 ára eða eldri, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) færni stuðull 2, alvarlegur hjarta- eða lungnasjúkdómur, skert lifrarstarfsemi með gallrauða $>1,5$ föld efri mörk eðlilegra gilda, úthreinsun kreatínins <45 ml/mín eða annar samverkandi sjúkdómur (comorbidity).

Stökkbreytingagreining var framkvæmd á sýnum úr beinmerg og/eða útæðablóði frá öllum þátttekendum með Abbott RealTime™ IDH1 prófi, til miðlægrar staðfestingar á stökkbreytingum í IDH1. Sjúklingum var slembiráðað til að fá annað hvort 500 mg af Tibsovo eða samsvarandi lyfleysu til inntöku einu sinni á dag ásamt 75 mg/m²/dag af azacitidíni undir húð eða í bláæð í 1 viku á 4 vikna fresti þar til rannsókninni lauk, sjúkdómurinn versnaði eða eituráhrif urðu óásætlanleg.

Miðgildi aldurs sjúklinga sem fengu meðferð með Tibsovo var 76 ár (á bilinu 58 til 84); 58% voru karlkyns; 21% voru af asískum kynstofni, 17% voru af hvítum kynstofni, 61% voru af ótilgreindum

kynstofni; og ECOG færnistuðull var 0 (19%), 1 (44%) eða 2 (36%). 75% sjúklinga voru með nýtilkomið (*de novo*) brátt kyrningahvítblæði. Í heild voru sjúklingar með staðfestar hagstæðar (4%), miðlungi hagstæðar (67%) eða óhagstæðar/aðrar (26%) frumuerfðafræðilegar horfur að mati rannsakenda, byggt á klínískum leiðbeiningum NCCN (National Comprehensive Cancer Network) fyrir krabbameinslækningar (2017).

Verkun byggðist á aðalendapunkti fyrir verkun, sem var lifun án tilvika (event-free survival), mæld frá dagsetningu slembiröðunar fram að meðferðarbresti, bakslagi frá sjúkdómshléi eða dauðsfalli af hvaða ástæðu sem var. Meðferðarbrestur var skilgreindur sem skortur á algeru sjúkdómshléi (complete remission) til og með viku 24. Heildarlifun, tíðni algers sjúkdómshlés (complete remission, CR), tíðni algers sjúkdómshlés + algers sjúkdómshlés með bata á blóðmynd að hluta til (partial hematologic recovery) (CR + CRh) og hlutlæg svörunartíðni voru lykilviðbótarmælibreytur (tafla 4 og mynd 1).

Tafla 4 – Niðurstöður varðandi verkun hjá sjúklingum með nýgreint brátt kyrningahvítblæði sem fengu lyfið ásamt azacitidín

Endapunktur	Ivosidenib (500 mg á dag) + azacitidín N=72	Lyfleysa + azacitidín N=74
Lifun án tilvika, tilvik (%)	46 (63,9)	62 (83,8)
Meðferðarbrestur	42 (58,3)	59 (79,7)
Versnun	3 (4,2)	2 (2,7)
Dauðsfall	1 (1,4)	1 (1,4)
Áhættuhlutfall ¹ (95% öryggismörk)	0,33 (0,16; 0,69)	
Heildarlifun, tilvik (%)	28 (38,9)	46 (62,2)
Miðgildi heildarlifunar (95% öryggismörk) mánuðir	24,0 (11,3; 34,1)	7,9 (4,1; 11,3)
Áhættuhlutfall ¹ (95% öryggismörk)	0,44 (0,27; 0,73)	
CR, n (%)	34 (47,2)	11 (14,9)
95% öryggismörk ²	(35,3; 59,3)	(7,7; 25,0)
Líkindahlutfall ³ (95% öryggismörk)	4,76 (2,15; 10,50)	
CR + CRh hlutfall, n (%)	38 (52,8)	13 (17,6)
95% öryggismörk ²	(40,7; 64,7)	(9,7; 28,2)
Líkindahlutfall ³ (95% öryggismörk)	5,01 (2,32; 10,81)	
CR + CRi hlutfall, n (%)	39 (54,2)	12 (16,2)
95% öryggismörk ²	(42,0; 66,0)	(8,7; 26,6)
Líkindahlutfall ³ (95% öryggismörk)	5,90 (2,69; 12,97)	

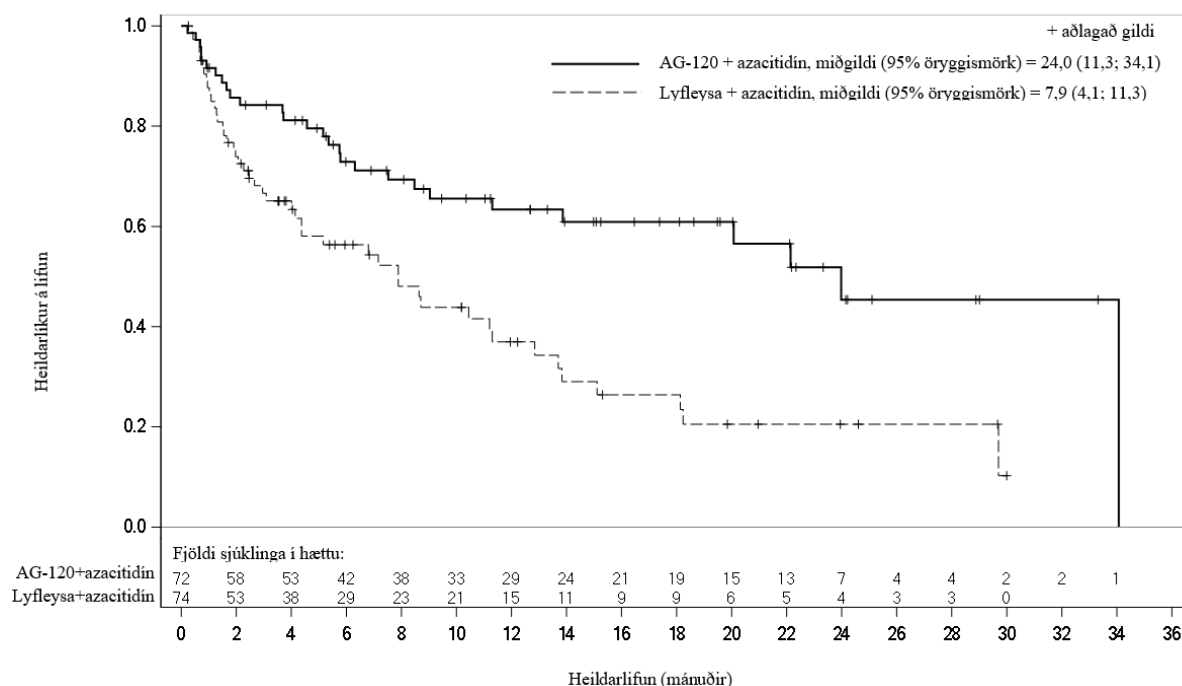
CR = algert sjúkdómshlé (complete remission); CRh = algert sjúkdómshlé með bata á blóðmynd að hluta til (partial hematologic recovery); CRi = algert sjúkdómshlé með ófullkomnum bata á blóðmynd (incomplete hematologic recovery).

¹ Áhættuhlutfall var metið með Cox-líkani fyrir hlutfallslega áhættu, lagskipt með breytum sem réðu lagskiptingu slembiröðunar (stöðu bráðs kyrningahvítblæðis og heimshluta) með lyfleysu+AZA sem nefnara.

² Öryggismörk (CI) prósentuhlutfalls voru reiknuð með aðferð Clopper og Pearson (exact binomial method).

³ Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) mat á líkindahlutfalli var reiknað með lyfleysu+AZA sem nefnara.

Mynd 1: Kaplan Meier graf yfir heildarlifun



AG120 = ivosidenib

Uppfærð greining á heildarlifun, sem gerð var þegar 64,2% tilvika (N = 95) höfðu orðið, staðfesti heildarávinning varðandi heildarlifun af Tibsovo ásamt azacitidíni, borið saman við lyfleysu ásamt azacitidíni, og var miðgildi heildarlifunar 29,3 mánuðir borið saman við 7,9 mánuði, í þeirri röð (áhættuhlutfall = 0,42; 95% öryggismörk: 0,27 til 0,65).

Meðferð við gallgangakrabbameini sem er langt gengið og staðbundið, eða með meinvörpum, og hefur áður verið meðhöndlað

Mat var lagt á verkun Tibsovo í slembiraðaðri (2:1), fjölsetra, tvíblindri, 3. stigs klínískri rannsókn með samanburði við lyfleysu (AG120-C-005 rannsóknin), sem gerð var hjá 185 fullorðnum sjúklingum með gallgangakrabbamein sem var langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum og með R132-stökkbreytingu í IDH1, þar sem sjúkdómurinn hafði versnað eftir a.m.k. eina en ekki fleiri en 2 fyrri meðferðir, þ.m.t. a.m.k. ein meðferð sem innihélt gemcitabín eða 5-FU, og lífslíkur voru ≥ 3 mánuðir.

Sjúklingum var slembiraðað til að fá annað hvort 500 mg af Tibsovo eða samsvarandi lyfleysu til inntöku einu sinni á dag þar til sjúkdómurinn versnaði eða eitúráhrif urðu óásættanleg. Slembiröðun var lagskipt eftir fjölda fyrri meðferða (1 eða 2). Gjaldgengir sjúklingar sem var slembiraðað til að fá lyfleysu máttu skipta yfir í að fá Tibsovo eftir að sjúkdómurinn hafði versnað samkvæmt myndgreiningu, að mati rannsakanda. Stökkbreytingagreining var framkvæmd á vefjasýnum úr æxlum frá öllum þátttakendum með Oncomine™ Dx Target prófi, til miðlægrar staðfestingar á stökkbreytingum í IDH1.

Miðgildi aldurs var 62 ár (á bilinu 33 til 83). Meirihluti sjúklinga var kvenkyns (63%), 57% voru af hvítum kynstofni og ECOG færnistuðull var 0 (37%) eða 1 (62%). Allir sjúklingar höfðu fengið a.m.k. eina fyrri altæka meðferð og 47% höfðu fengið tvær fyrri meðferðir. Flestir sjúklingar (91%) voru með gallgangakrabbamein innan lifrar við greiningu og 92% voru með sjúkdóm með meinvörpum. Í samanlögðum meðferðarhópunum voru 70% sjúklinga með R132C-stökkbreytingu, 15% voru með R132L-stökkbreytingu, 12% voru með R132G-stökkbreytingu, 1,6% voru með R132S-stökkbreytingu og 1,1% var með R132H-stökkbreytingu.

Aðalmælibreyta fyrir verkun var lifun án versnunar sjúkdóms að mati óháðrar geislafræðimiðstöðvar (Independent Radiology Center), samkvæmt RECIST v1.1 viðmiðum (Response Evaluation Criteria in

Solid Tumors), sem var skilgreind sem tími frá slembiröðun fram að versnun sjúkdómsins eða dauðsfalli af hvaða ástæðu sem var.

Heildarlifun var aukaendapunktur fyrir verkun. Eins og leyft var samkvæmt rannsóknaráætlun skipti hátt hlutfall (70,5%) sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu yfir í að fá Tibsovo eftir að sjúkdómurinn hafði versnað samkvæmt myndgreiningu, að mati rannsakanda.

Niðurstöður varðandi verkun eru teknar saman í töflu 5.

Tafla 5 – Niðurstöður varðandi verkun hjá sjúklingum með gallgangakrabbamein sem var langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum

Endapunktur	Ivosidenib (500 mg á dag)	Lyfleysa
Lifun án versnunar sjúkdóms að mati óháðra geislafræðinga	N=124	N=61
Tilvik, n (%)	76 (61)	50 (82)
Versnandi sjúkdómur	64 (52)	44 (72)
Dauðsfall	12 (10)	6 (10)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms, mánuðir (95% öryggismörk)	2,7 (1,6; 4,2)	1,4 (1,4; 1,6)
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)¹ P-gildi²	0,37 (0,25; 0,54) <0,0001	
Hlutfall á lífi án versnunar sjúkdóms (%)³		
eftir 6 mánuði	32,0	NE
eftir 12 mánuði	21,9	NE
	Ivosidenib (500 mg á dag)	Lyfleysa
Heildarlifun⁴	N=126	N=61
Dauðsföll, n (%)	100 (79)	50 (82)
Miðgildi heildarlifunar (mánuðir, 95% öryggismörk)	10,3 (7,8; 12,4)	7,5 (4,8; 11,1)
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)¹ P-gildi²	0,79 (0,56; 1,12) 0,093	

NE = ekki hægt að meta.

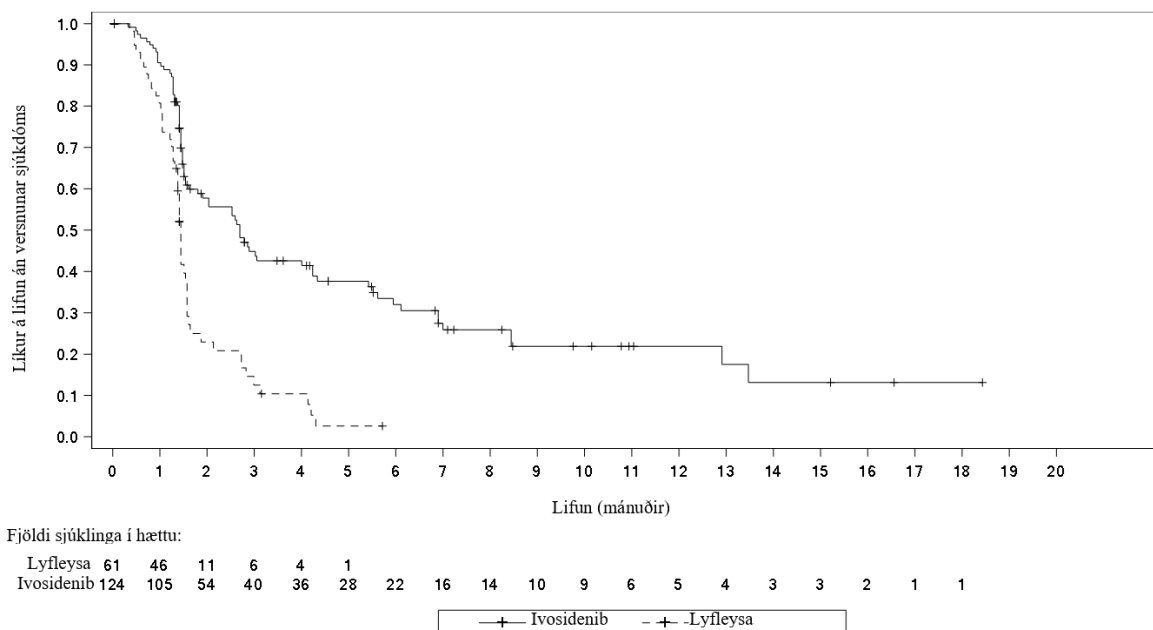
¹ Áhættuhlutfall var reiknað með lagskiptu Cox aðhvarfslíkani. Lagskipt var eftir fjölda fyrri meðferða við slembiröðun.

² p-gildi var reiknað með einhliða lagskiptu log-rank prófi án leiðréttinga fyrir víxlun. Lagskipt var eftir fjölda fyrri meðferða við slembiröðun.

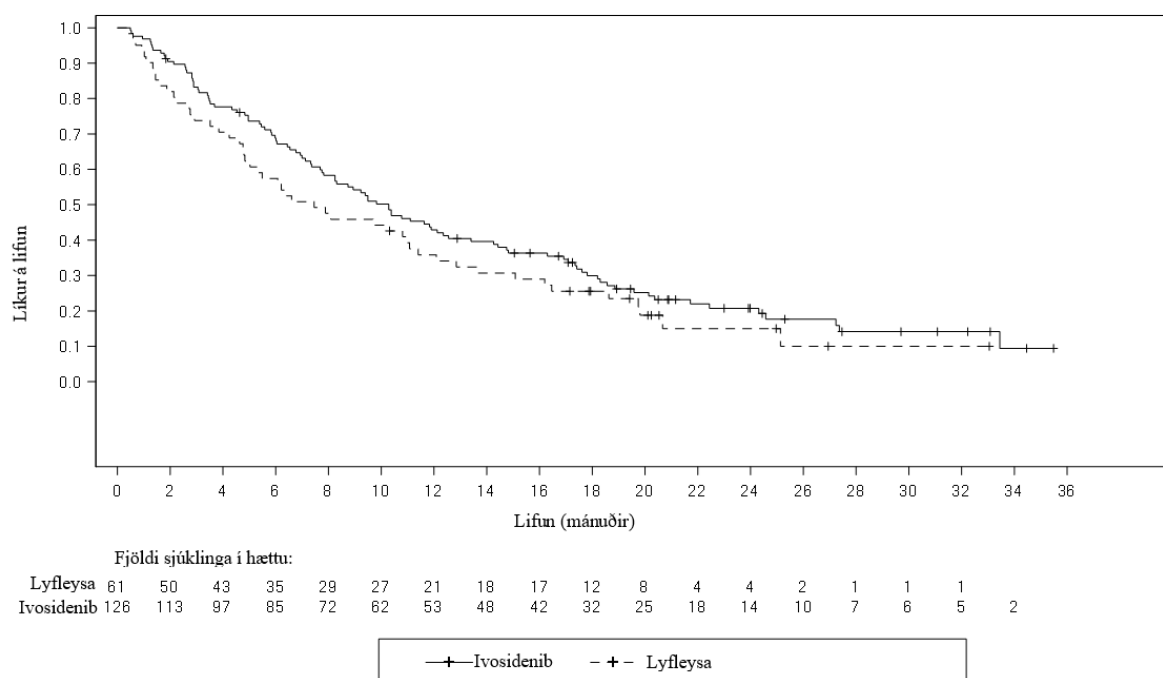
³ Byggt á Kaplan-Meier mati. Enginn þeirra sjúklinga sem slembiraðað var til að fá lyfleysu lifði í 6 mánuði eða lengur án versnunar sjúkdóms.

⁴ Niðurstöður varðandi heildarlifun byggðust á lokagreiningu á heildarlifun (byggð á 150 dauðsföllum; gagnasnið: 31. maí 2020) sem var gerð 16 mánuðum eftir lokagreiningu á lifun án versnunar sjúkdóms (gagnasnið: 31. janúar 2019).

Mynd 2: Kaplan Meier graf yfir lifun án versunar sjúkdóms að mati óháðra geislafræðinga



Mynd 3: Kaplan-Meier graf yfir heildarlifun



Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Tibsovo hjá öllum undirhópum barna við bráðu kyrningahvítblæði og við öllum sjúkdómum í flokki illkynja æxla (að frátöldum æxlum í miðtaugakerfi, blóðmyndandi vef og eítilverf) og til meðferðar við illkynja æxlum í miðtaugakerfi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Alls hafa 10 klínískar rannsóknir lagt til gögn í greiningu á klínískri lyfjafræði ivosidenibs. Fimm rannsóknir hafa verið gerðar hjá heilbrigðum einstaklingum og þrjár rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með langt gengna illkynja sjúkdóma, þ.m.t. tvær rannsóknir hjá sjúklingum með gallgangakrabbamein. Tvær rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með nýgreint brátt kyrningahvítblæði sem fengu ivosidenib ásamt azacitidíni. Lyfjahvarfaendapunktur hafa verið mældir í plasma og þvagi. Lyfhrifaendapunktur hafa verið mældir í plasma, þvagi, vefjasýnum úr æxlum og beinmerg (eingöngu í rannsóknum hjá sjúklingum með langt gengna illkynja sjúkdóma). Lyfjahvörf 500 mg af ivosidenibi við jafnvægi voru sambærileg hjá sjúklingum með nýgreint brátt kyrningahvítblæði og sjúklingum með gallgangakrabbamein.

Frásög

Eftir inntöku staks 500 mg skammts var miðgildi tíma fram að C_{max} (T_{max}) u.þ.b. 2 klukkustundir hjá sjúklingum með nýgreint brátt kyrningahvítblæði sem fengu ivosidenib ásamt azacitidíni og sjúklingum með gallgangakrabbamein.

Hjá sjúklingum með nýgreint brátt kyrningahvítblæði sem fengu ivosidenib (500 mg skammt á dag) ásamt azacitidíni var meðalgildi C_{max} við jafnvægi 6.145 ng/ml (CV%: 34) og meðalgildi AUC við jafnvægi 106.326 ng•klst/ml (CV%: 41).

Hjá sjúklingum með gallgangakrabbamein var meðalgildi C_{max} 4.060 ng/ml (CV%: 45) eftir stakan 500 mg skammt og 4.799 ng/ml (CV%: 33) við jafnvægi við töku 500 mg á dag. AUC var 86.382 ng•klst/ml (CV%: 34).

Uppsöfnunarhlutfall var u.þ.b. 1,6 fyrir AUC og 1,2 fyrir C_{max} hjá sjúklingum með nýgreint brátt kyrningahvítblæði sem fengu ivosidenib ásamt azacitidíni og u.þ.b. 1,5 fyrir AUC og 1,2 fyrir C_{max} hjá sjúklingum með gallgangakrabbamein, á eins mánaðar tímabili þegar ivosidenib var gefið í skömmtum sem námu 500 mg á dag. Þéttni lyfsins í plasma náði jafnvægi innan 14 daga með skömmtun einu sinni á dag.

Marktæk aukning sást á C_{max} (um u.þ.b. 98%; 90% öryggismörk: 79, 119) og AUC_{inf} (um u.þ.b. 25%) fyrir ivosidenib eftir gjöf staks skammts með fituríkri máltíð (u.þ.b. 900 til 1.000 hitaeiningar, 56% til 60% fita) hjá heilbrigðum einstaklingum (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var meðalgildi sýnilegs dreifingarrúmmáls ivosidenibs við jafnvægi (V_c/F) 3,20 l/kg (CV%: 47,8) hjá sjúklingum með nýgreint brátt kyrningahvítblæði sem fengu ivosidenib ásamt azacitidíni og 2,97 l/kg (CV%: 25,9) hjá sjúklingum með gallgangakrabbamein sem fengu einlyfjameðferð með ivosidenibi.

Umbrot

Ivosidenib var meginhluti (>92%) heildargeislavirkni í plasma hjá heilbrigðum einstaklingum. Það er aðallega brotið niður með oxunarferlum, einkum af völdum CYP3A4, með minni háttar hlutdeild N-afalkýleringar og vatnsrofsferla.

Ivosidenib örvar virkni CYP3A4 (þ.m.t. eigið umbrot), CYP2B6, CYP2C8 og CYP2C9 og gæti örvað virkni CYP2C19 og UGT-ensíma. Þess vegna getur það dregið úr altækri útsetningu fyrir hvarfefnum þessara ensíma (sjá kafla 4.4, 4.5 og 4.6).

Ivosidenib hamlar virkni P-gp *in vitro* en hefur getu til að örva virkni P-gp. Þess vegna getur það breytt altækri útsetningu fyrir virkum efnum sem eru einkum flutt af P-gp (sjá kafla 4.3 og 4.5).

In vitro gögn benda til þess að ivosidenib hafi getu til að hamla virkni OAT3, OATP1B1 og OATP1B3 í þéttni sem skiptir máli klínískt og geti þess vegna aukið altæka útsetningu fyrir hvarfefnum OAT3, OATP1B1 og OATP1B3 (sjá kafla 4.5).

Brotthvarf

Hjá sjúklingum með nýgreint brátt kyningahvítblæði sem fengu ivosidenib ásamt azacitidíni var meðalgildi sýnilegrar úthreinsunar ivosidenibs við jafnvægi 4,6 l/klst (35%) og meðalgildi endanlegs helmingunartíma 98 klukkustundir (42%).

Hjá sjúklingum með gallgangakrabbamein var meðalgildi sýnilegrar úthreinsunar ivosidenibs við jafnvægi 6,1 l/klst (31%) og meðalgildi endanlegs helmingunartíma 129 klukkustundir (102%).

Hjá heilbrigðum einstaklingum endurheimtust 77% af stökum skammti af ivosidenibi til inntöku í hægðum og af því voru 67% óbreytt lyf. U.þ.b. 17% af stökum skammti til inntöku endurheimtust í þvagi og af því voru 10% óbreytt lyf.

Línulegt/ólínulegt samband

AUC og C_{max} fyrir ivosidenib jukust minna en í hlutfalli við skammtastærð á skammtabilinu frá 200 mg til 1.200 mg einu sinni á dag (0,4 til 2,4 sinnum ráðlagður skammtur).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Engin áhrif á lyfjahvörf ivosidenibs sem skiptu máli klínískt sáust hjá öldruðum sjúklingum allt að 84 ára. Lyfjahvörf ivosidenibs hjá sjúklingum 85 ára og eldri eru ekki þekkt (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engin áhrif á lyfjahvörf ivosidenibs sem skiptu máli klínískt sáust hjá sjúklingum með vægt eða miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi ($eGFR \geq 30$ ml/mín/1,73 m²). Lyfjahvörf ivosidenibs hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi ($eGFR < 30$ ml/mín/1,73 m²) eða skerðingu á nýrnastarfsemi sem krefst skilunar eru ekki þekkt (sjá kafla 4.2).

Skert lifrastarfsemi

Engin áhrif á lyfjahvörf ivosidenibs sem skiptu máli klínískt sáust hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi, samkvæmt flokkun NCI. Lyfjahvörf ivosidenibs hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega eða alvarlega skerta lifrastarfsemi eru ekki þekkt hjá sjúklingum með nýgreint brátt kyningahvítblæði eða sjúklingum með gallgangakrabbamein (sjá kafla 4.2). Engin gögn liggja fyrir um lyfjahvörf hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi, lagskipt eftir Child-Pugh-flokkun.

Annað

Engin áhrif á lyfjahvörf ivosidenibs sem skiptu máli klínískt sáust eftir kyni, kynþætti, líkamsþyngd eða ECOG færnistuðli.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Lyfjafræðilegt öryggi

Í forklínískum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum sáust vísbendingar um getu ivosidenibs til að lengja QT-bil við þéttni í plasma sem skipti máli klínískt.

Eituráhrif endurtekinna skammta

Í dýrarannsóknum við útsetningu sem skiptir máli klínískt olli ivosidenib frávikum í blóðmynd (frumufæð í beinmerg, eyðingu eitilvefs, minnkuðum massa rauðra blóðkorna auk blóðmyndunar utan miðju miltans (extramedullary)), eituráhrifum á meltingarfæri, áhrifum á skjaldkirtil (ofvöxtur/offjölgun skjaldbúsfrumna hjá rottum), eituráhrifum á lifur (hækkuð gildi transamínasa, aukin þyngd, ofvöxtur lifrarfrumna og drep hjá rottum og ofvöxtur lifrarfrumna ásamt aukinni lifrarþyngd hjá öpum) og áhrif á nýru (frymisbólumyndun í nýrnapiplum (tubular vacuolation) og drep hjá rottum). Eituráhrif á blóðmyndunarvefi, meltingarfæri og nýru gengu til baka, en eituráhrif á lifur, milta og skjaldkirtil sáust enn í lok endurheimtartímabilsins.

Eituráhrif á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrif

Ivosidenib hafði ekki stökkbreytandi eða litningabrenglandi (clastogenic) áhrif í hefðbundnum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum á eituráhrifum á erfðaeefni. Rannsóknir á hugsanlegum krabbameinsvaldandi áhrifum ivosidenibs hafa ekki verið gerðar.

Eituráhrif á æxlun og þroska

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á hugsanlegum áhrifum ivosidenibs á frjósemi. Í 28 daga rannsókninni á eituráhrifum endurtekinna skammta hjá rottum sást rýrnun legs hjá kvendýrum við skammtastærðir sem þoldust ekki og jafngiltu u.þ.b. 1,7-faldri klínískri útsetningu (samkvæmt AUC) og gengu þau áhrif til baka eftir 14 daga endurheimtartímabil. Visnun eistna sást hjá karldýrum við skammtastærðir sem þoldust ekki og jafngiltu u.þ.b. 1,2-faldri klínískri útsetningu (samkvæmt AUC), hjá dýrum sem höfðu verið aflífuð snemma (prematurely euthanized).

Í rannsóknum á áhrifum á þroska fósturvísa og fóstura hjá rottum kom fram minni fósturþyngd og seinkuð beinmyndun án eituráhrifa á móðurina. Hjá kanínum sáust eituráhrif á móður, fósturlát, minnkuð fósturþyngd, aukið fósturtap eftir hreiðrun (post implantation loss), seinkuð beinmyndun og frávik í þroskun innnyfla (lítið milta). Dýrarannsóknir benda til þess að ivosidenib fari yfir fylgju og sé að finna í plasma fósturs. Mörk skaðlegra áhrifa (no adverse effect level) á þroska fósturvísa og fóstura hjá rottum og kanínum jafngiltu 0,4-faldri og 1,4-faldri klínískri útsetningu (samkvæmt AUC), í þeirri röð.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi
Natríum kroskarmellósi
Hýprómellósa asetat súkkínat
Vatnsfrí kísilkvoða
Magnesíum sterat
Natríum lárýl sulfat (E487)

Filmuhúð

Hýprómellósi
Títantvíoxíð (E171)
Laktósaeinhýdrat
Tríasetín
Indigó karmín ál litarefni (E132)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Glas úr háþéttipólýetýleni (HDPE) með barnheldu loki úr pólýprópýleni (PP) með hitalímdu fóðri með yfirborði úr pólýetýleni (PE). Hvert glas inniheldur 60 filmuhúðaðar töflur og þurrkefni úr kísilgeli í hylki úr HDPE.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1728/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 4. maí 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Les Laboratoires Servier Industrie
905, route de Saran
45520 Gidy
Frakkland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en Tibsovo er sett á markað í hverju aðildarlandi verður markaðsleyfishafinn að hafa náð samkomulagi við lyfjafyrirvöld viðkomandi lands um innihald og form fræðsluáætlunar, þ.m.t. fræðsluefnis, dreifingaraðferðir og allt annað er viðkemur fræðsluáætluninni.

Fræðsluáætlunin beinist að sjúklingum með brátt kyrringahvítblæði sem hefur verið ávísað Tibsovo, til að veita þeim frekari upplýsingar varðandi aðgreiningarheilkenni, sem er mikilvæg, þekkt áhætta við notkun lyfsins.

Markaðsleyfishafinn skal tryggja að allir sjúklingar sem búast má við að noti Tibsovo í hverju aðildarlandi þar sem Tibsovo er á markaði fái afhent eftirtalið fræðsluefni:

Upplýsingapakki fyrir sjúklinga:

- Fylgiseðill
- Sjúklingakort:
 - Upplýsingar fyrir sjúklinga með brátt kyrningahvítblæði um að meðferð með Tibsovo geti valdið aðgreiningarheilkenni.
 - Lýsing á teiknum og einkennum aukaverkunarinnar og upplýsingar um hvenær eigi að leita til læknis ef grunur er um aðgreiningarheilkenni.
 - Varnaðarorð til heilbrigðisstarfsfólks sem annast sjúklinginn á hverjum tíma, þ.m.t. bráðameðferð, um að sjúklingurinn noti Tibsovo.
 - Upplýsingar um hvernig hægt sé að hafa samband við lækinn sem annast meðferðina og ávísaði Tibsovo.
 - Upplýsingar um að nauðsynlegt sé að bera kortið ávallt á sér og sýna það öllum heilbrigðisstarfsmönnum sem sjúklingurinn á samskipti við.

Sjúklingakortið mun fylgja lyfjapakkanum og innihald þess verður samþykkt með öðrum áletrunum (Viðauki III).

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Tibsovo 250 mg filmuhúðaðar töflur
ivosidenib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 250 mg af ivosidenibi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Frekari upplýsingar eru í fylgiseðlinum

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Gleypið ekki þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið glasið vandlega lokað til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1728/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Tibsovo 250 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**GLAS****1. HEITI LYFS**

Tibsovo 250 mg filmuhúðaðar töflur
ivosidenib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 250 mg af ivosidenibi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Frekari upplýsingar eru í fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Tafla

60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Gleypið ekki þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið glasið vandlega lokað til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Les Laboratoires Servier

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1728/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

SJÚKLINGAKORT – BRÁTT KYRNINGAHVÍTLÆÐI

**Tibsovo 250 mg filmuhúðaðar töflur
ivosidenib**

Upplýsingar fyrir sjúklinga sem fá meðferð við bráðu kyrningahvítblæði

Á þessu sjúklingakorti eru mikilvægar upplýsingar um Tibsovo fyrir þig og heilbrigðisstarfsfólk.

- Berðu þetta kort alltaf á þér.
- Segðu öllum læknum, lyfjafræðingum og hjúkrunarfræðingum sem þú átt samskipti við að þú takir Tibsovo.
- Hafðu tafarlaust samband við heilbrigðisstarfsmann og sýndu honum sjúklingakortið ef vart verður við einhver eftirtalinna einkenna.
- Gakktu úr skugga um að þú sért með nýjustu útgáfu kortsins. Það er að finna í síðasta lyfjapakka sem þú fékkst.

Um meðferðina

- Tibsovo er notað til meðferðar við bráðu kyrningahvítblæði hjá fullorðnum og er gefið ásamt öðru krabbameinslyfi sem nefnist azacitidín. Tibsovo er eingöngu notað handa sjúklingum þar sem brátt kyrningahvítblæði tengist stökkbreytingu í próteini sem nefnist IDH1.
- Tibsovo getur valdið **alvarlegum aukaverkunum**, þar á meðal alvarlegum kvilla sem nefnist **aðgreiningarheilkenni**.
- Aðgreiningarheilkenni getur verið lífshættulegt ef það er ekki meðhöndlað.
- Aðgreiningarheilkenni hefur komið fram allt að 46 dögum eftir að meðferð var hafin hjá sjúklingum með brátt kyrningahvítblæði.

Leitið læknishjálpar tafarlaust ef vart verður við einhver eftirtalinna einkenna aðgreiningarheilkennis:

- hiti
- hósti
- öndunarerfiðleikar
- útbrot
- minnkuð þvagmyndun
- sundl eða yfirliðstilfinning
- hröð þyngdaraukning
- þroti á handleggjum eða fótleggjum

Frekari upplýsingar eru í fylgiseðlinum með Tibsovo.

Upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsfólk

- Sjúklingar sem fengu meðferð með Tibsovo hafa fengið aðgreiningarheilkenni, sem getur verið lífshættulegt eða banvænt ef það er ekki meðhöndlað.
 - Aðgreiningarheilkenni hefur komið fram allt að 46 dögum eftir að meðferð var hafin hjá sjúklingum með brátt kyrningahvítblæði.
 - Aðgreiningarheilkenni tengist hraðri fjölgun og sérhæfingu mergfrumna.
- Meðal einkenna eru:

Hvítfrumna fjöldi án sýkingar, útlímabjúgur, hiti, mæði, fleiðruútflæði, lágþrýstingur, súrefnisskortur, lungnabjúgur, lungnabólga, vökvi í gollurshúsi, útbrot, ofvökvun, æxlislýsuheilkenni og hækkað gildi kreatíníns.

- Ef grunur er um aðgreiningarheilkenni á að gefa altæka barkstera og hafa eftirlit með blóðflæði þar til einkenni hafa gengið til baka og að lágmarki í 3 daga.

Frekari upplýsingar eru í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Tibsovo.

Vinsamlega fyllið út reitina hér fyrir neðan

Nafn sjúklings: _____

Fæðingardagur: _____

Upphafsdagsetning notkunar Tibsovo og skammtur: _____

Læknir sem ávísaði lyfinu / Tengiliður í bráðatilvikum: _____

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Tibsovo 250 mg filmuhúðaðar töflur ivosidenib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Tibsovo og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tibsovo
3. Hvernig nota á Tibsovo
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tibsovo
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Tibsovo og við hverju það er notað

Hvað er Tibsovo

Tibsovo inniheldur virka efnið ivosidenib. Það er lyf til meðferðar við tilteknum krabbameinum sem innihalda stökkbreytt gen sem stjórnar myndun próteins sem nefnist IDH1 og gegnir mikilvægu hlutverki í orkubúskap frumna. Þegar IDH1-genið er stökkbreytt er IDH1-próteinið breytt og starfar ekki eðlilega, en það veldur breytingum á frumum sem geta leitt til myndunar krabbameins. Tibsovo hindrar virkni stökkbreytta IDH1-próteinsins og aðstoðar við að hægja á vexti krabbameinsins eða stöðva hann.

Við hverju er Tibsovo notað

Tibsovo er notað til meðferðar hjá fullorðnum við:

- bráðu kyrningahvítblæði (acute myeloid leukaemia, AML). Þegar Tibsovo er notað handa sjúklingum með brátt kyrningahvítblæði er það gefið ásamt öðru krabbameinslyfi sem nefnist azacítidín.
- krabbameini í gallgöngum. Tibsovo er notað eitt sér til meðferðar hjá sjúklingum þar sem gallgangakrabbameinið hefur dreifst til annarra hluta líkamans og sem hafa fengið a.m.k. eina fyrri meðferð.

Tibsovo er eingöngu notað handa sjúklingum þar sem brátt kyrningahvítblæði eða gallgangakrabbamein tengist breytingu (stökkbreytingu) í IDH1-próteininu.

2. Áður en byrjað er að nota Tibsovo

Læknirinn mun framkvæma próf til að kanna hvort þú ert með stökkbreytingu í IDH1-próteininu áður en ákveðið er hvort þetta lyf er rétta meðferðarúræðið fyrir þig.

Ekki má nota Tibsovo

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir **ivosidenibi** eða einhverju **öðru innihaldsefni** lyfsins (talin upp í kafla 6);

- ef þú tekur lyf svo sem dabigatran (lyf sem notað er til að koma í veg fyrir myndun blóðtappa), jóhannesarjurt (náttúruylf sem notað er við þunglyndi og kvíða), rifampicín (lyf sem notað er við bakteríusýkingum) eða tiltekin lyf sem notuð eru til meðferðar við flogaveiki (t.d. karbamazepín, fenóbarbital, fenýtóín).
- ef þú ert með meðfæddan hjartakvilla sem nefnist meðfætt heilkenni langs QTc-bils.
- ef um er að ræða fjölskyldusögu um skyndidauða eða óeðlilegan eða óreglulegan hjartslátt í neðri hólfum hjartans.
- ef þú ert með alvarlegt frávik í rafvirkni hjartans sem hefur áhrif á hjartsláttartíðni og nefnist lenging QTc-bils.

Þú mátt ekki taka Tibsovo ef eitthvað af ofantöldu á við um þig. Ræddu við lækinn eða hjúkrunarfræðing ef þú ert ekki viss.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Aðgreiningarheilkenni (differentiation syndrome) hjá sjúklingum með brátt kyrningahvítblæði:

Tibsovo getur valdið alvarlegum kvilla sem nefnist **aðgreiningarheilkenni** hjá sjúklingum með brátt kyrningahvítblæði. Kvillinn hefur áhrif á blóðfrumur og getur verið lífshættulegur ef hann er ekki meðhöndlaður.

Hafið tafarlaust samband við lækni ef vart verður við einhver eftirtalinna einkenna eftir töku Tibsovo:

- hiti,
- hósti,
- öndunarerfiðleikar,
- útbrot,
- minnkuð þvaglát,
- sundl eða yfirliðstilfinning,
- hröð þyngdaraukning,
- þroti á handleggjum eða fótleggjum.

Þetta geta verið merki um aðgreiningarheilkenni.

Í lyfjapakkanum er sjúklingakort sem þú þarft alltaf að bera á þér. Á því eru mikilvægar upplýsingar fyrir þig og heilbrigðisstarfsfólk sem annast þig um hvað eigi að gera ef einhver einkenni aðgreiningarheilkennis koma fram hjá þér (sjá kafla 4).

Lenging QTc-bils:

Tibsovo getur valdið alvarlegum kvilla sem nefnist **lenging QTc-bils** og getur valdið óreglulegum hjartslætti og lífshættulegum hjartsláttartruflunum (óeðlilegri rafvirkni í hjartanu sem hefur áhrif á hjartsláttartakt). Læknirinn þarf að kanna rafvirkni hjartans áður en meðferð með Tibsovo hefst og meðan á henni stendur (sjá „Reglulegar rannsóknir“).

Leitið læknishjálpar tafarlaust ef þú finnur fyrir sundli, yfirliðstilfinningu, hjartsláttarónotum eða ef líður yfir þig (sjá einnig kafla 4) eftir að þú tekur Tibsovo.

Meðan á meðferðinni stendur þarf þú að láta lækna vita að þú takir Tibsovo áður en þú byrjar að taka einhver ný lyf, þar sem þau gætu aukið hættu á óeðlilegum hjartslætti.

Ef þú færð einhverjar af ofantöldum alvarlegum aukaverkunum gæti læknirinn ávísað öðrum lyfjum handa þér til að meðhöndla þær. Einnig gæti hann sagt þér að gera hlé á töku Tibsovo eða hætta að nota lyfið fyrir fullt og allt.

Leitið ráða hjá læknum **áður en Tibsovo er notað** ef:

- þú ert með **hjärtakvilla** eða **vandamál vegna óeðlilegrar þéttni blóðsalta** (svo sem natríums, kalíums, kalsíums eða magnesíums);

- þú tekur tiltekin lyf sem geta haft áhrif á hjartað (t.d. lyf sem notuð eru til að koma í veg fyrir hjartsláttartruflanir, sum sýklalyf, sum sveppalyf og lyf sem notuð eru til að koma í veg fyrir ógleði og uppköst – sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Tibsovo“);
- þú ert með nýrnvandamál;
- þú ert með lifrарvandamál.

Reglulegar rannsóknir

Læknirinn mun fylgjast vandlega með þér áður en meðferð með Tibsovo hefst og meðan á henni stendur. Taka þarf hjartalínurit (skráning á rafvirkni hjartans) reglulega til að fylgjast með hjartslætti þínum. Tekið verður hjartalínurit áður en meðferð með Tibsovo er hafin, einu sinni í viku fyrstu þrjár vikur meðferðarinnar og síðan mánaðarlega. Hugsanlegt er að hjartalínurit verði tekið oftar, samkvæmt fyrirmælum læknisins. Ef þú byrjar að taka tiltekin lyf sem geta haft áhrif á hjartað verður tekið hjartalínurit áður en meðferð með nýja lyfinu hefst og eftir þörfum meðan á henni stendur. Einnig verða tekin blóðsýni áður en meðferð með Tibsovo hefst og reglulega eftir það. Ef þörf krefur getur læknirinn minnkað skammt þinn af Tibsovo, sagt þér að gera hlé á töku lyfsins eða hætta notkun þess fyrir fullt og allt.

Börn og unglingar

Ekki á að gefa börnum eða unglingum yngri en 18 ára þetta lyf, þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun þess handa þessum aldurshóp.

Notkun annarra lyfja samhliða Tibsovo

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er vegna þess að þau geta dregið úr verkun Tibsovo eða aukið hættu á aukaverkunum, eða vegna þess að Tibsovo getur haft áhrif á verkun þeirra.

Einkum þarf að **láta lækninn vita** ef þú notar einhver eftirtalinn lyfja, svo hann geti ákveðið hvort nauðsynlegt sé að breyta meðferð þinni:

- **sýklalyf** sem notuð eru við bakteríusýkingum (t.d. erytrómýcín, klarytrómýcín, benzýlpenicillín, ciprófloxacín, levófloxacín);
- **warfarín** (notað til að koma í veg fyrir blóðtappa);
- **lyf við sveppasýkingum** (t.d. itrakónazól, ketókónazól, flúkónazól, isavúkónazól, posakónazól, vorikónazól);
- **lyf sem hafa áhrif á hjartslátt**, þ.e. lyf við hjartsláttartruflunum (t.d. diltíazem, verapamíl, kínidín);
- **lyf við ógleði og uppköstum** sem kallast ógleðilyf (t.d. aprepitant, ondansetrón, tropisetron, granisetron);
- **lyf sem notuð eru eftir líffæraígræðslu** og kallast ónæmisbælandi lyf (t.d. ciklósporín, everolimus, sirolimus, tacrolimus);
- **lyf við HIV** (t.d. raltegravír, ritonavír, atazanavír);
- **alfentanil** (notað til svæfinga við skurðaðgerðir);
- **fentanýl** (notað við miklum verkjum);
- **pimozíð** (notað við geðklofa);
- **krabbameinslyf** (t.d. cýklófosfamíð, ifosfamíð, paclitaxel);
- **metadón** (notað við morfin- og heróínfíkn eða miklum verkjum);
- **lyf við sykursýki af tegund 2** (t.d. píóglítazón, repagliníð);
- **ómeprazól** (notað við magasári og bakflæði);
- **fúrósemíð** (notað við vökvæðingunni (bjúg));
- **lyf við háu kólesteróli** sem nefnast statín (t.d. atorvastatín, pravastatín, rosuvastatín).
- **lamotrigín** (notað við flogaveiki).

Notkun Tibsovo með mat eða drykk

Ekki neyta greipaldins eða greipaldinsafa meðan á meðferð með Tibsovo stendur, þar sem það getur haft áhrif á verkun lyfsins.

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Ekki er ráðlagt að nota Tibsovo á meðgöngu þar sem lyfið gæti skaðað ófætt barn. Konur sem geta orðið þungaðar þurfa að gangast undir þungunarpróf áður en meðferð með Tibsovo er hafin og eiga að forðast þungun meðan á meðferð stendur.

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Konur sem verða þungaðar meðan þær taka Tibsovo eiga að hafa samband við læknum eða hjúkrunarfræðing tafarlaust.

Getnaðarvarnir

Ekki má nota Tibsovo á meðgöngu þar sem lyfið gæti skaðað ófætt barn. Konur sem geta orðið þungaðar og karlar sem eiga maka sem getur orðið þungaður verða að nota örugga getnaðarvörn til að forðast þungun meðan á meðferð með Tibsovo stendur og í a.m.k. einn mánuð eftir að síðasti skammtur af lyfinu er tekinn.

Tibsovo getur komið í veg fyrir eðlilega verkun hormónagetnaðarvarnalyfja. Ef þú eða maki þinn notið hormónagetnaðarvarnalyf (t.d. getnaðarvarnatöflur, -plástra eða -ígræði) verðið þið **einnig að nota sæðishindrandi getnaðarvörn** (t.d. smokk eða hettu) til að forðast þungun. Ræðið við læknum eða hjúkrunarfræðing um réttar getnaðarvarnir fyrir ykkur.

Brjóstagið

Ekki er vitað hvort Tibsovo berst í brjóstamjólk. **Ekki** á að hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Tibsovo stendur og í a.m.k. einn mánuð eftir að síðasti skammtur af lyfinu er tekinn.

Frjósemi

Ekki er vitað hvort Tibsovo hefur áhrif á frjósemi. Ræðið við læknum ef áhyggjur af frjósemi vakna meðan Tibsovo er tekið.

Akstur og notkun véla

Lyfið hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef þér líður illa eftir að hafa tekið Tibsovo skaltu ekki aka eða stjórna vélum eða tækjum fyrir en þér líður betur.

Tibsovo inniheldur laktósa og natríum

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Tibsovo

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða hjúkrunarfræðingi.

Ráðlagður skammtur er **2 töflur** (500 mg af ivosidenibi) einu sinni á dag, á u.þ.b. **sama tíma á hverjum degi**.

Lækinn gæti sagt þér að taka **1 töflu** (250 mg af ivosidenibi) ef þú **tekur tiltekin önnur lyf** eða til að auðvelda þér að **þola sumar hugsanlegar aukaverkanir**.

- Takið töflurnar **án fæðu**. Ekki borða neitt í **2 klukkustundir áður** en töflurnar eru teknar og þar til **1 klukkustund eftir** að töflurnar eru teknar.
- Gleypið töflurnar heilar með vatni.
- **Ekki gleypa þurrkefnið** sem er í glasinu. Þurrkefnið ver töflurnar gegn raka (sjá kafla 5 og kafla 6.)
- Ef kastað er upp eftir að skammtur er tekinn á **ekki** að taka fleiri töflur. Taka á næsta skammt eins og venjulega næsta dag.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef teknar eru fleiri töflur fyrir slysi en lækinn hefur mælt fyrir um, **á að leita lækniðstoðar tafarlaust** og hafa lyfjaglasíð meðferðis.

Ef gleymist að taka Tibsovo

Ef gleymist að taka skammt eða ef skammtur er ekki tekinn á venjulegum tíma dags á að taka töflurnar eins fljótt og kostur er, nema innan við 12 klukkustundir séu þar til taka á næsta skammt. **Ekki** taka tvo skammta innan 12 klukkustunda. Taka á næsta skammt eins og venjulega næsta dag.

Hve lengi á að taka Tibsovo

Halda á áfram að taka lyfið þar til lækinn segir þér að hætta því. **Ekki** hætta að taka töflurnar nema ræða það fyrst við lækinn.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Leitið lækniðstoðar tafarlaust ef vart verður við einhverjar eftirtalinna aukaverkana.

Einkennin sem talin eru upp gætu stafað af alvarlegum kvillum sem nefnast **aðgreiningarheilkenni (differentiation syndrome)** eða **lenging QTc-bils**, sem báðir geta verið lífshættulegir:

- Aðgreiningarheilkenni

Hafið tafarlaust samband við lækinn ef vart verður við einhver eftirtalinna einkenna:

- hiti,
- hósti,
- öndunarerfiðleikar,
- útbrot,
- minnkuð þvaglát,
- sundl eða yfirliðstilfinning,
- hröð þyngdaraukning,
- þroti á handleggjum eða fótleggjum.

Sum eða öll þessara einkenna geta verið merki um kvilla sem nefnist aðgreiningarheilkenni (getur komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10).

Aðgreiningarheilkenni hefur komið fram hjá sjúklingum með brátt kyrningahvítblæði allt að 46 dögum eftir að meðferð með Tibsovo var hafin.

- Hjartsláttarvandamál (lenging QTc-bils)

Hafið tafarlaust samband við lækinn ef vart verður við breytingar á hjartslætti þínum eða ef þú finnur fyrir sundli eða yfirliðstilfinningu eða liður yfir þig. Þetta geta verið merki um hjartakvilla sem nefnist lenging QT-bils (getur komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10).

Aðrar aukaverkanir

Látið lækinn vita ef vart verður við einhverjar eftirtalinna aukaverkana:

Hjá sjúklingum með brátt kyrningahvítblæði

Mjög algengar (geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10):

- uppköst;
- dauðkyrningafæð (lítill fjöldi dauðkyrninga, tegundar hvítra blóðfrumna sem berst gegn sýkingum);
- blóðflagnafæð (lítill fjöldi blóðflagna, sem getur leitt til blæðinga og marbletta);

- hvítfrumnafjöld (mikill fjöldi hvítra blóðfrumna);
- svefnleysi (erfiðleikar með svefn);
- verkur í útlimum, liðverkur;
- höfuðverkur;
- sundl;
- bakverkur.

Algengar (geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 100):

- verkur í munni eða koki;
- útlægur taugakvilli (taugaskemmdir í handleggjum og fótleggjum sem valda verk eða dofa, sviða og náladofa);
- hvítfrumnafæð (lítill fjöldi hvítra blóðfrumna).

Hjá sjúklingum með gallgangakrabbamein

Mjög algengar (geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10):

- þreyta;
- ógleði;
- kviðverkur;
- niðurgangur;
- minnkuð matarlyst;
- skinuholsvökvi (vökvasöfnun í kviðarholi);
- uppköst;
- blóðleysi (lítill fjöldi rauðra blóðkorna);
- höfuðverkur;
- breytingar á niðurstöðum lifrarprófa (hækkað gildi aspartat amínótransferasa);
- útlægur taugakvilli (taugaskemmdir í handleggjum og fótleggjum sem valda verk eða dofa, sviða og náladofa);
- útbrot;
- hækkað gildi gallrauða í blóði (efni sem myndast við niðurbrot rauðra blóðkorna), sem getur valdið gullitun húðar og augna.

Algengar (geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 100):

- minnkaður fjöldi hvítra blóðfrumna;
- minnkaður fjöldi blóðflagna;
- breytingar á niðurstöðum lifrarprófa (hækkað gildi alanín amínótransferasa);
- byltur;
- blóðgallrauðahækkun (mikið magn gallrauða í blóði);
- gallteppugula (uppsöfnun galls, sem veldur gullitun húðar eða augna).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Tibsovo

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum á glasinu og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka. Hafið þurrkefnið í glasinu (sjá kafla 6).

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Tibsovo inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ivosidenib. Hver tafla inniheldur 250 milligrömm af ivosidenibi.
- Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi, natríum kroskarmellósi, hýprómellósa asetat súkkínat, vatnsfrí kísilkvoða, magnesíum sterat, natríum lárýl sulfat (E487), hýprómellósi, títantvíoxíð (E171), laktósaeinhýdrat, tríasetín og indigó karmín ál litarefni (E132) (sjá kafla 2 „Tibsovo inniheldur laktósa og natríum“).

Lýsing á útliti Tibsovo og pakkingastærðir

- Filmuhúðuðu töflurnar eru bláar, sporöskjulaga og með áletruðu „IVO“ á annarri hlið og „250“ á hinni.
- Tibsovo er fáanlegt í plastglösum sem innihalda 60 filmuhúðaðar töflur og þurrkefni. Glösin eru í pappöskju; hver askja inniheldur 1 glas.

Markaðsleyfishafi

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Frakkland

Framleiðandi

Les Laboratoires Servier Industrie
905, route de Saran
45520 Gidy
Frakkland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

S.A. Servier Benelux N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 529 43 11

Lietuva

UAB “SERVIER PHARMA”
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

България

Сервие Медикал ЕООД
Тел.: +359 2 921 57 00

Luxembourg/Luxemburg

S.A. Servier Benelux N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 529 43 11

Česká republika

Servier s.r.o.
Tel: +420 222 118 111

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel.: +36 1 238 7799

Danmark

Servier Danmark A/S
Tlf.: +45 36 44 22 60

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Servier Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)89 57095 01

Nederland

Servier Nederland Farma B.V.
Tel: +31 (0)71 5246700

Eesti

Norge

Servier Laboratories OÜ
Tel: + 372 664 5040

Ελλάδα
ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España
Laboratorios Servier S.L.
Tel: +34 91 748 96 30

France
Les Laboratoires Servier
Tél: +33 (0)1 55 72 60 00

Hrvatska
Servier Pharma, d. o. o.
Tel: +385 (0)1 3016 222

Ireland
Servier Laboratories (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 663 8110

Ísland
Servier Laboratories
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Servier Italia S.p.A.
Tel: +39 06 669081

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22741741

Latvija
SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

Servier Danmark A/S
Tlf: +45 36 44 22 60

Österreich
Servier Austria GmbH
Tel: +43 (1) 524 39 99

Polska
Servier Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 (0) 22 594 90 00

Portugal
Servier Portugal, Lda
Tel: +351 21 312 20 00

România
Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija
Servier Pharma d. o. o.
Tel: +386 (0)1 563 48 11

Slovenská republika
Servier Slovensko spol. s r.o.
Tel: +421 (0) 2 5920 41 11

Suomi/Finland
Servier Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 279 80 80

Sverige
Servier Sverige AB
Tel: +46 (0)8 522 508 00

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.